

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 684 988

(21) N° d'enregistrement national :

91 15430

(51) Int Cl⁵ : C 07 C 59/76, 59/42, A 61 K 7/48, 31/20

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 12.12.91.

(71) Demandeur(s) : PIERRE FABRE COSMETIQUE
Société Anonyme — FR.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Villieras Jean, Rambaud Monique,
Cousse Henri et Mouzin Gilbert.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 18.06.93 Bulletin 93/24.

(73) Titulaire(s) :

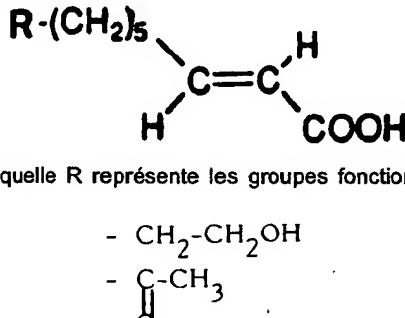
(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau Martin Schrimpf
Warcoin Ahner.

(54) Procédé industriel de synthèse de l'acide hydroxy-10-décène-6-oïque et de l'acide oxo-9-décène-2-oïque,
principes actifs de la gelée royale.

(57) La présente invention concerne un procédé de préparation des acides de formule générale I

hydroxy-10-décène-2-oïque et l'acide oxo-9-décène-2-oïque, obtenus selon se utiles dans les traitements dermatologiques et cosmétologiques.



dans laquelle R représente les groupes fonctionnels suivants:

- CH_2-CH_2OH
- $C-CH_3$

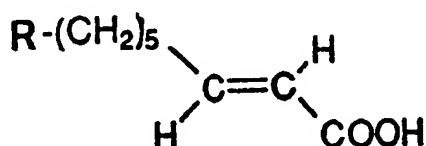
caractérisé en ce que l'on traite un aldéhyde de formule II
R - $(CH_2)_6-CHO$
par réaction de type WITTIG-HORNER avec un phosphoacétate en phase aqueuse en présence de carbonate alcalin et que l'on saponifie sans isolation des intermédiaires par une base en solution alcoolique.
La présente invention concerne également l'acide

FR 2 684 988 - A1



La présente invention réalisée au Centre de Recherche Dermatologique et Cosmétologique de PIERRE FABRE, en collaboration avec le Dr Jean VILLIERAS et Mme RAMBAUD de la Faculté des Sciences de Nantes, concerne un procédé de synthèse de molécules de formule générale I

5



10

(1)

dans laquelle R représente les groupes fonctionnels suivants :

15 - $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$
 - $\text{C}=\text{CH}_3$

Les molécules de formule générale I et plus particulièrement l'acide hydroxy-10-décène-2-oïque sont des acides isolés de la gelée royale.

La gelée royale est produite par les abeilles ouvrières entre le 5ème jour et le 14ème jour de leur existence. La gelée royale est la nourriture de toutes les larves de la colonie, jusqu'au 3ème jour de la vie larvaire, de toutes les larves royales jusqu'à éclosion et de la reine pendant toute la durée de son existence.

Il est étonnant de constater que cette substance, à la fois lait et salive, assure à la larve qui la reçoit une croissance accélérée et à la reine qui en a été nourrie, une longévité sans commune mesure avec celles des sujets qui en ont été privés.

La gelée royale contient près de 70% d'eau. La fraction lipidique a été étudiée par BUTENANDT et Coll. Elle renferme des acides gras dont le principal (7% du poids sec) est l'acide hydroxy-10-décène-2-oïque. Cet acide présente d'intéressantes propriétés pharmacologiques :

* antiséborrhéique (T. MAEDA et Coll., NIPPON HIFUKA 98 (4), p. 469 (1988))

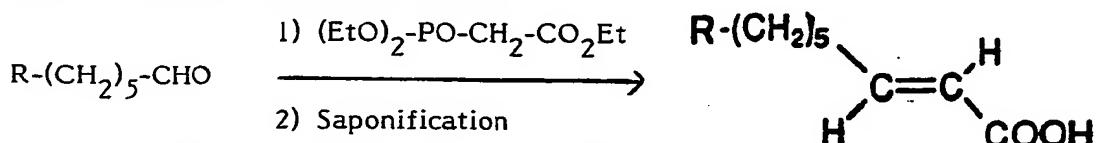
* antitumorale (TAMURA et Coll., 1987)

35 * antibactérienne (BLUM et Coll., 1964)

L'objet de la présente invention est la réalisation industrielle d'un nouveau procédé de synthèse des dérivés de l'acide hydroxy-10-décène-2-oïque de formule générale I. Les composés obtenus selon le procédé de l'invention étant utilisés dans des traitements dermatologiques et/ou cosmétologiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les composés de formule I sont préparés par réaction de WITTIG 10 HORNER et saponification sans isolation des intermédiaires de synthèse selon le schéma réactionnel suivant



15 1 - Préparation de l'acide hydroxy-10-décène-2-oïque

Dans un réacteur de 100 litres, on introduit l'hydroxy-10-octanal (7,18 kg) et (8,96 kg - 40 moles) de triéthylphosphoacétate dans 3 litres d'eau.

Après refroidissement à 20°C, on additionne une solution saturée de 20 carbonate de potassium dans l'eau (14 kg de K_2CO_3 f dans 14 litres d'eau).

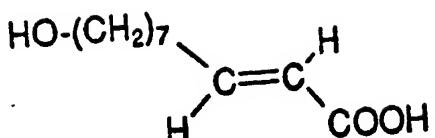
La température du milieu réactionnel ne doit pas dépasser 35°C.

On laisse revenir à température ambiante le milieu réactionnel, puis on introduit 20 litres d'éthanol. On refroidit à 0°C et on additionne une solution de 6 kg de p otasse dans 20 litres d'eau.

25 On chauffe le mélange réactionnel à 35°C et on suit en CPV l'hydrolyse du 10-hydroxy-2-décenoate d'éthyle (2 heures). On évapore l'éthanol sous pression réduite et on extrait par du méthylal afin d'éliminer les sous-produits neutres.

On refroidit la phase aqueuse à 0°C, on additionne 10 litres de 30 méthylal et on acidifie par une solution d'acide sulfurique (4,6 molaire) en contrôlant le pH. La température d'élève à 15°C. La phase aqueuse (pH 4) est ensuite décantée, puis extraite 2 fois avec 3 litres de méthylal.

La phase organique est lavée avec une solution de saumure et séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation on obtient 80% de produit qui 35 cristallise spontanément (point de fusion 55°C)



5

RMN ^1H (CDCl₃)

$\delta = 3,57$ ppm (-CH₂OH, 2H, t)

10 $\delta = 5,70$ ppm (=CH-CO, 1H,d, $^3J_{H-H} = 16$ Hz)

$\delta = 6,90$ ppm (-CH=CH-CO, 1H, dt)

$\delta = 2,18$ ppm ($-\text{CH}_2-\text{C}$, 2H, m)

RMN ^{13}C (CDCl₃)

$\delta = 170,7$ ppm (-COOH)

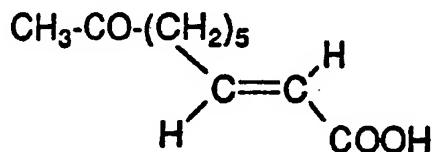
15 $\delta = 151,4$ ppm et $121,1$ ppm ($\text{CH}=\text{CH}$)

$$\delta = 62,6 \text{ ppm } (-\text{CH}_2\text{OH})$$

2 - Préparation de l'acide oxo-9-décène-2-oïque

D'une façon similaire à celle décrite précédemment, mais en utilisant l'oxo-7-octanal, on obtient avec un rendement de 75% le produit

20 de formule :



25

30 point de fusion 54°C.

RMN ^1H (CDCl₃)

$\delta = 6,90$ ppm (-CH₂-CH=dt, 1H)

$\sigma = 5,66$ ppm (CHCO, d, 1H, ${}^3J_{H-H} = 16$ Hz)

$\delta = 2,05$ ppm ($\text{CH}_3\text{-CO}$, s, 3H)

35

RMN ^{13}C (CDCl_3)
 δ = 211 ppm (-CO-CH₃)
 δ = 172 ppm (CO₂H)
5 δ = 121 et 104 ppm (-CH=CH)

10

15

20

25

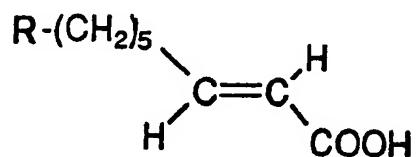
30

35

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation des acides de formule générale I

5



10

dans laquelle R représente les groupes fonctionnels suivants :

- CH_2-CH_2OH

15 - $\begin{array}{c} C-CH_3 \\ || \\ O \end{array}$

caractérisé en ce que l'on traite un aldéhyde de formule II

$R-(CH_2)_5-CHO$

par réaction de type WITTIG-HORNER avec un phosphoacétate en phase
20 aqueuse en présence de carbonate alcalin et que l'on saponifie sans
isolation des intermédiaires par une base en solution alcoolique.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'aldéhyde
utilisé est l'hydroxy-10-octanal.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise
25 l'oxo-7-octanal.

4. Procédé selon les revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le
phosphoacétate utilisé est le triéthylphosphoacétate.

5. Procédé selon les revendications 1 à 4, caractérisé en ce que le
carbonate alcalin utilisé est le carbonate de potassium.

30 6. Procédé selon les revendications 1 à 5, caractérisé en ce que
l'alcool utilisé est l'éthanol.

7. Procédé selon les revendications 1 à 6, caractérisé en ce que la base utilisée est la potasse.

8. Acide hydroxy-10-décène-2-oïque obtenu selon les revendications 1 à 7 utile dans les traitements dermatologiques et cosmétologiques.

5 9. Acide oxo-9-décène-2-oïque obtenu selon les revendications 1 à 7 utile dans les traitements dermatologiques et cosmétologiques.

10

15

20

25

30

35

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9115430
FA 467570

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	<p>TETRAHEDRON LETTERS. vol. 26, no. 1, Janvier 1985, OXFORD GB pages 53 - 56; J. VILLIERAS ET AL.: 'La réaction de Wittig-Horner en milieu hétérogène VI. Selectivité de la réaction sur des composés bifonctionnels.' * pages 54 et 56, schémas de réaction *</p> <p>SYNTHETIC COMMUNICATIONS vol. 15, no. 7, 1985, NEW YORK, EUA pages 569 - 580; J. VILLIERAS ET AL.: 'Wittig-Horner reaction in heterogenous media VII. A new strategy for the total synthesis of the Royal Jelly acid and the Queen Substance of honey-bee' * pages 575-576, pages 578-579 *</p>	1-9
		1-9
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07C A61K
3	Date d'achèvement de la recherche 20 AOUT 1992	Examinateur PROBERT C.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant